

---

# Ensayos clínicos cooperativos en oncología: la experiencia del grupo PETHEMA

---

J. Estapé

Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.

## Introducción

El único método para incluir enfermos en ensayos clínicos en número suficiente para ser estadísticamente válidos y en un período de tiempo no muy prolongado, consiste en reunir casos estudiados y tratados según un mismo protocolo en diversos hospitales a la vez. La base de los estudios multicéntricos son los protocolos comunes que proporcionan datos homogéneos aunque procedentes de distintos grupos de trabajo.

Los grupos cooperativos son, por tanto, fundamentales para desarrollar, coordinar, controlar y estimular la investigación clínica. Por sus características, la oncología precisa de ellos de un modo imprescindible. Los primeros en iniciarse fueron los dedicados a oncohematología<sup>1</sup>. Un hito histórico europeo fue la fundación de la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), sobre la base de los países del Mercado Común y de Suiza, en 1962<sup>2</sup>.

En España, un hito parecido se alcanzó en 1973, ya que la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia (AEHH) aprobó la organización y puesta en marcha del Programa para el Estudio y el Tratamiento de las Hemopatías Malignas (PETHEMA), con el objetivo fundamental de desarrollar protocolos de investigación clínica de tipo cooperativo<sup>3</sup>.

## Características de PETHEMA

Para un adecuado funcionamiento, un Grupo Cooperativo precisa de los siguientes elementos:

1. Estructura administrativa. Se basa en un Consejo, compuesto por Coordinador y Vicecoordinador y, como vocales, los responsables de los ensayos clínicos en marcha. Una Asamblea general, dos veces por año, ratifica o no las propuestas del Consejo. Se consideran miembros activos de PETHEMA a todos los par-

ticipantes en los ensayos clínicos, junto con los responsables de los mismos y los componentes de las estructuras del Grupo.

2. Secretario ejecutivo, que aplica las normas de la Asamblea, bajo la coordinación del Consejo y a su vez asegura el proceso de recogida de datos, su informatización y evaluación estadística; el sistema de control de calidad da homogeneidad al Grupo.

3. En la secretaría trabaja una *Data manager* y se cuenta con la colaboración de una secretaria y un estadístico.

El soporte económico procede de la Asociación Española de Hematología, del Ministerio de Sanidad y Consumo (FISS), de la Fundación José Carreras contra la Leucemia, de la Industria y de aportaciones privadas.

Alrededor de 2.000 médicos de 80 hospitales han participado en las 39 sesiones de trabajo (fundamentales para la marcha del programa), en una actividad continuada de 19 años, con un porcentaje de inclusión de hemopatías malignas, con respecto al conjunto nacional, del 7 % (este porcentaje se corresponde con la Ley de Lasagna<sup>4</sup> que afirma que en los ensayos clínicos se incluye no más de la décima parte de los casos incluíbles). Aparte de las causas ya conocidas de sustracción de pacientes (mortalidad en fases iniciales preterapéuticas y terapéuticas, dificultad para cumplir los criterios de admisión exigidos en los protocolos, falta de tiempo y de facilidades administrativas en algunos hospitales, desconfianza de algunos médicos hacia el ensayo clínico), la utilización asistencial de nuestros protocolos es muy extendida en España. Uno de los grandes beneficios proporcionado por PETHEMA es la diseminación de ensayos clínicos bien delineados por todo el territorio nacional.

La homogeneidad del Grupo es fundamental. Desde hace muchos años no se producen diferencias significativas en las tasas de remisiones completas obtenidas por los distintos hospitales participantes. El porcentaje de remisiones

completas ha mejorado a través de los años. Cabe relacionarlo con el enriquecimiento multidisciplinario característico de los grupos cooperativos.

Otra ventaja adicional es que cuando un enfermo cambia de residencia (lo que no es frecuente, pero ha sucedido varias veces) puede continuar el tratamiento en la fase interrumpida, si acude a un centro adscrito a PETHEMA. También se ha evitado que algunos enfermos se trasladaran de su ciudad a otros centros clínicamente más acreditados. A través de consultas realizadas entre miembros de PETHEMA, unos han avalado a otros. Para los familiares de estos enfermos ha sido una agradable sorpresa descubrir que en su ciudad, a veces pequeña en cuanto a número de habitantes, se seguía el mismo tratamiento que en grandes centros.

PETHEMA no ha efectuado ensayos de fase I y pocos de fase II. Esto se debe a la ausencia de industria farmacéutica autóctona. Los citostáticos llegan a España cuando han superado las fases iniciales del desarrollo clínico. Desde la progresiva acreditación de nuestro grupo, esta situación tiende a mejorar. La credibilidad para obtener citostáticos experimentales de laboratorios extranjeros va en aumento. Pero el problema básico, ausencia de industria propia, persiste sin trazas de cambio.

Nuestra mayor actividad consiste en los ensayos de fase III, la mayoría aleatorizados pero algunos mediante el método de inclusión de enfermos histórico-comparativo. Los ensayos de fase III nos han aportado la inclusión de un notable número de pacientes en períodos aceptables de tiempo, con resultados terapéuticos compatibles con los de la literatura mundial, tanto en porcentaje de remisiones completas, como en duración de respuestas y supervivencia de los pacientes. La duración de los ensayos de PETHEMA es habitualmente prolongada, tal como ocurre por lo general, aunque sean llevados a cabo por grupos cooperativos<sup>5</sup>.

### Principales líneas de investigación de PETHEMA

#### *Leucemia aguda linfoblástica (LAL)*

Concluido en 1983 el primer protocolo (LAL/78) con un total de 371 pacientes (256 hasta 14 años y 115 mayores de 14 años)<sup>6</sup> se inició en 1984 el protocolo LAL/84, cuyos objetivos primarios eran conseguir que al menos un 70 % de los pacientes de uno a 14 años y

un 40 % de los mayores de 14 años alcanzasen una supervivencia libre de enfermedad a los 3 años de evolución. Los objetivos secundarios fueron:

1. Valorar si la intensificación de la quimioterapia inicial en los pacientes con alto riesgo de recaída influía favorablemente en la proporción de pacientes en remisión completa prolongada.

2. Comprobar la eficacia de determinados fármacos (metotrexato, arabinósido de citosina y ciclofosfamida) empleados a dosis intermedias sobre los llamados «santuarios» leucémicos extramedulares.

3. Confirmar la eficacia de un método alternativo de profilaxis sobre la afectación del SNC, sin el empleo de irritación craneal en los pacientes de riesgo bajo y medio.

4. Constatar mediante un estudio prospectivo y aleatorizado la presunta eficacia de los llamados tratamientos de refuerzo a reinducciones administrados en los primeros 4 meses de la quimioterapia de mantenimiento.

Hasta el 30 de junio de 1989 se habían incluido 367 pacientes procedentes de 23 hospitales, 241 enfermos de hasta 16 años y 87 mayores de 16 años. Su estudio inicial suscita los siguientes comentarios:

1. El objetivo primario se ha cumplido al haberse alcanzado básicamente las metas propuestas en cuanto a supervivencia tanto en niños como en adultos.

2. Es de destacar la mejora alcanzada en el grupo de alto riesgo en niños cuyos resultados son similares a los del grupo del catálogo como de bajo y mediano riesgo. Ello demuestra la eficacia de la intensificación del tratamiento inicial.

3. No se ha demostrado la eficacia en el empleo de los llamados tratamientos de refuerzo o «reinducciones» intercalados en el período inicial de la quimioterapia de mantenimiento.

4. Las recidivas en el SNC registradas en el grupo de mediano y bajo riesgo han sido inferiores al 5 %, lo que ratifica la efectividad del tratamiento profiláctico quimioterápico sin irradiación craneal, empleado ya en el anterior protocolo. Ello redundará, sin duda, en un menor número de secuelas neuropsicológicas, en especial en niños de menor edad.

5. Los resultados alcanzados en adultos son equiparables a los mejores resultados publicados hasta la fecha y mejoran notablemente los previos. Son válidos en especial si se considera que se trata de un estudio multicéntrico.

6. Se han continuado registrando en el grupo de niños recidivas testiculares tardías. Ello prueba que la administración de dosis intermedias de metotrexato y arabinósido de citosina inmediatamente después del tratamiento de inducción no es suficiente para erradicar estos y probablemente otros focos extramedulares.

7. Las dosis de L-asparaginasa empleadas se revelaron excesivamente tóxicas para el grupo de pacientes de mayor edad. Se está trabajando para la evaluación definitiva de los resultados de este protocolo.

Los objetivos del protocolo LAL/89 son:

*Objetivo principal:* disminuir el número de recidivas intensificando y prolongando la fase inicial del tratamiento. La principal novedad es la administración de altas dosis de arabinósido de citosina y metotrexato después de las cinco semanas iniciales del tratamiento de inducción.

*Objetivo secundario:* a) evaluar mediante un ensayo prospectivo y aleatorizado la eficacia de un tratamiento de consolidación tardío (a los 12 meses) en los pacientes con alto riesgo de recidivas, y b) reducir, mediante el empleo de los mencionados citostáticos a altas dosis, los focos extramedulares, evaluando principalmente las recidivas en SNC y testiculares.

Todavía no se ha valorado el cumplimiento de los objetivos, pero en la última reunión de PETHEMA celebrada en Sevilla, se incluía a un total de 224 pacientes.

Se está pensando en la posibilidad de cerrar el protocolo y ya se ha presentado una nueva propuesta que se basa en intentar mejorar los resultados obtenidos en los pacientes de más alto riesgo, con probable inclusión de autotrasplante de médula ósea.

#### *Leucemia aguda mieloblástica (LAM)*

En sus primeros protocolos PETHEMA incluyó a 360 pacientes, distribuidos en 3 estudios aleatorizados de fase III. En el protocolo PETHEMA II/74 se analizó el valor de dos pautas VAP (vincristina, arabinósido y prednisona) y CAP (ciclofosfamida, arabinósido de citosina y prednisona) de relativa baja toxicidad. La efectividad de ambas fue similar pero con mejor tolerancia de la primera, por lo que se consideró recomendable para pacientes de edad avanzada<sup>7</sup>. Los protocolos PETHEMA III/74 y V/77 estudiaron la efectividad de la inmunoterapia activa específica (con blastos alogénicos

de procedencia siempre constante para cada enfermo y de elección según existencias) e inespecífica (BCG-terapia y adyuvante de Freund) añadida a la quimioterapia (daunomicina más Ara-C) comparada con idéntica pauta pero sin inmunoterapia. Se obtuvo un 74 % global de remisión completa (RC) pero ni la duración de la respuesta ni la supervivencia mostraron diferencias significativas entre ambos grupos<sup>8</sup>.

En el protocolo LAM/XII PETHEMA se planteó la terapéutica posremisión completa. Si bien la etapa de inducción de la RC en la LAM es mejorable, el problema máximo estriba en que la mayoría de pacientes que entran en RC recaen en los meses consecutivos con un pronóstico ominoso a corto término. Diversas publicaciones<sup>9,10</sup> mostraron que algunos tratamientos intensivos (consolidación, intensificación y mantenimiento) proporcionaban resultados mejores que la pauta de inducción sola.

El protocolo PETHEMA XII incluyó una única pauta de inducción, la conocida con las siglas DATOP (daunomicina, Ara-C, 6-tioguanina, vincristina y prednisona). Se incluyeron 203 pacientes, de los cuales el 64 % obtuvo la RC. No se observaron diferencias significativas ni en la supervivencia ni en la duración de la respuesta. La consolidación precoz a dosis bajas no añade beneficio al simple mantenimiento<sup>11,12</sup>.

En la actualidad se acepta que en el tratamiento posremisión de la LAM existen dos grandes alternativas, el trasplante de médula ósea (autólogo o alogénico) y la quimioterapia. Dentro de la quimioterapia existen diversas estrategias entre las que la más acreditada es la quimioterapia intensiva de corta duración (3-4 meses).

En el año 1986, el grupo PETHEMA se planteó estudiar las ventajas e inconvenientes de ambas alternativas quimioterápicas, en su protocolo XXII.

Se han incluido en este protocolo pacientes de 10 centros hospitalarios españoles, con edades entre 2 y 60 años que cumplieran criterios diagnósticos de LAM y que no hubieran sido tratados previamente ni sufrido síndrome mielo-displásico previo ni otras neoplasias. La inducción a la remisión se ha realizado con daunomicina (60 mg/m<sup>2</sup> día x 3) y Ara-C (200 mg/m<sup>2</sup>/día x 7). Los pacientes que alcanzan remisión completa se aleatorizan para recibir:

a) Quimioterapia de intensificación secuencial: 4 secuencias de 4 ciclos cada una consistentes en VP-16, Ara-C, seguido de 6-tioguanina, Ara-C, daunomicina, Ara-C, para terminar con Ara-C.

b) Quimioterapia intensiva de corta duración: dos ciclos de Ara-C a altas dosis y daunomicina.

Se ha concluido en 1992 con 96 pacientes incluidos, de los que sólo 60 son valorables. De los pacientes en remisión completa y que son evaluables, 30 pertenecen a la rama «a» y 30 a la rama «b».

En cuanto a la calidad de vida de los pacientes de una y otra rama, ya se puede afirmar que es mejor en la opción «b» que en la «a» (medida en términos de días de neutropenia, días de hospitalización, requerimientos transfusionales de plaquetas y hematíes e incidencias de infecciones; los pacientes toleran mucho mejor la segunda opción).

Después de 6 años desde el inicio del protocolo, podemos concluir que no se demuestran diferencias significativas de supervivencia y duración de la remisión, entre los 2 brazos terapéuticos.

Desde principios del presente año ya está en marcha un nuevo protocolo para LAM basado en idarubicina, con 2 tipos de ensayo, uno para mayores de 60 años y otro para menores de 60 años. Los objetivos del mismo son:

Analizar el tiempo en que se tarda en alcanzar la RC.

Impacto del mismo en la duración de la RC.

Valorar si existen diferencias en la duración de la remisión al «intensificar» con la misma antraciclina usada en la inducción (idarubicina) o con otra diferente (daunomicina) que por no presentar resistencia cruzada con la primera podría erradicar mejor la leucemia residual.

Analizar la toxicidad de la inducción con el esquema idarubicina/arabinósido de citosina y comparar la toxicidad de las 2 ramas de intensificación con ambas antraciclinas.

Comparar los datos obtenidos con los resultados históricos de PETHEMA.

#### *Linfoma no hodgkiniano (LNH)*

En el primer protocolo de PETHEMA 1/74, 38 pacientes fueron aleatorizados según dos diferentes pautas (ciclofosfamida-vincristina-prednisona en comparación con VM 26-ciclofosfamida-prednisona). Los porcentajes de RC fueron, respectivamente, del 32 y del 13 %<sup>13</sup>. Pese a la mayor efectividad del primer régimen se decidió incluir adriamicina en el próximo protocolo.

PETHEMA estudió en los protocolos IV/77 y VI/77 dos pautas basadas en vincristina, ciclo-

fosfamida y adriamicina. El protocolo X reprodujo exactamente la pauta CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona)<sup>14</sup>. En éste se incluyeron 120 pacientes de 15 centros, en estadios III o IV. Desde el punto de vista histológico se incluyeron 79 casos de formas difusas en tanto que los 41 restantes eran linfomas nodulares clínicamente agresivos. De acuerdo con la Working Formulation, 37 correspondían a LNH de bajo grado de malignidad, 65 de intermedio y los 18 restantes de alto grado. Se excluyeron de entrada los linfomas linfoblásticos y los de Burkitt. Se apreció un 58 % de respuestas completas en las formas difusas y un 46 % en las nodulares. Las respuestas objetivas (RC + respuesta parcial) fueron en el 80 % de pacientes. La supervivencia mediana global fue de 130 semanas. La tolerancia fue buena y la toxicidad aceptable con un solo caso de toxicidad letal y siete de neurotoxicidad que obligaron a suspender el tratamiento.

En el protocolo XXI/85 se comparó la efectividad de la combinación CHOP con PROMACE/cytaBOM (ciclofosfamida, adriamicina, vepesida, prednisona, arabinósido de citosina, bleomicina, vincristina, metotrexato) en los LNH de grado intermedio y alto de malignidad (excluyendo los linfomas linfoblásticos y los de Burkitt): estadios II, III y IV. Se incluyeron 175 pacientes de 14 centros. Los porcentajes de respuestas completas fueron del 59 % con CHOP y del 61 % con PROMACE/cytaBOM. Según los estadios, se observó una mayor efectividad de CHOP en estadios II y III y de la otra pauta en los estadios IV. La supervivencia global media o mediana es de 30 meses. Las curvas de supervivencia según *performance status* (0+1+2 frente a 3+4), masa mediastínica y estadios no son estadísticamente significativas. Sí lo son cuando se comparan con los enfermos según el riesgo, bajo o alto, y según la tasa de LDH; estos resultados están en concordancia con otros recientemente comunicados por Armitage<sup>15</sup>, entre los que se cita este ensayo de PETHEMA<sup>16</sup>.

En el análisis de los resultados definitivos del protocolo XXI/85 no se demostró diferencia entre la supervivencia del grupo de enfermos tratados con CHOP y la de los que fueron tratados con PROMACE/CytaBOM, ni tampoco en la supervivencia libre de enfermedad. La tasa de LDH por encima y por debajo de la normalidad dividió a los pacientes en 2 grupos entre los cuales la diferencia en la supervivencia resultó significativa en favor de los que presentaban una cuantificación normal de dicho parámetro.

Actualmente, existe un nuevo protocolo en marcha (XXXVI/89) en el que los brazos terapéuticos son CHOP como régimen estándar y quimioterapia secuencial como alternativa, empleando CHOP/VIA (VP 16, ifosfamida, arabinósido de citosina). En éste se han incluido un total de 104 pacientes por el momento.

#### *Enfermedad de Hodgkin (EH)*

Pese al espectacular progreso que la quimioterapia tipo MOPP ha proporcionado a pacientes con enfermedad de Hodgkin en estadios avanzados, en el 15 al 30 % de estos pacientes no se logra la remisión completa y, por otra parte, una proporción no despreciable de enfermos recaen tras haberla alcanzado. Según Goldie y Coldman, la causa más frecuente del fracaso de la quimioterapia sería la selección y crecimiento de una población de células neoplásicas resistentes<sup>17</sup>. Por ello, diversos grupos cooperativos desarrollan ensayos aleatorizados para valorar la eficacia de la poliquimioterapia clásica frente a las nuevas pautas alternantes sin resistencia cruzada.

El protocolo PETHEMA XXIV/88 compara la pauta C-MAMA (ciclofosfamida, vincristina, procarbina, prednisona, adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina), sin resistencia cruzada, con C-MOPP (ciclofosfamida, vincristina, procarbina y prednisona).

En junio de 1991 el grupo decidió dar por finalizado este ensayo y promovió un Comité para valorar futuras líneas de tratamiento.

#### *Mieloma múltiple (MM)*

Dado que actualmente persiste todavía la controversia acerca de cuál es el tratamiento más apropiado para los pacientes con MM, el objetivo fundamental del protocolo actual de PETHEMA (MM/XIX/85) ha sido llevar a cabo un estudio aleatorizado en el que se compara la eficacia de alternar dos esquemas diferentes de poliquimioterapia que incluyan fármacos con el menor grado posible de resistencia cruzada, frente al tratamiento estándar con melfalán y prednisona (MP). La pauta de poliquimioterapia utilizada está constituida por ciclos de vincristina, BCNU, adriamicina y prednisona (VBAP). Por otra parte, teniendo en cuenta que en el MM existe resistencia cruzada entre los agentes alquilantes<sup>18</sup> y los buenos resultados obtenidos con la administración de dosis altas de corticoides<sup>19</sup>, en caso de progresión bajo el

tratamiento con MP se utilizaba la combinación de vincristina, BCNU, adriamicina y dexametasona (VBAD). Por último, los pacientes con mieloma resistente a la poliquimioterapia alternante con VCMP/VBAP eran tratados con interferón alfa 2b y dosis elevadas de dexametasona (Protocolo XXV)<sup>19</sup>.

Durante un período de 4 años se incluyeron un total de 487 pacientes valorables en dicho estudio. Los resultados han demostrado una mayor proporción de respuestas favorables (62,7 %) con la combinación VCMP/VBAP, que con MP ( $p=0,025$ ; 51,8 %). Los factores asociados a una respuesta no favorable en la serie total fueron: bajo recuento de plaquetas, tratamiento con MP, altas concentraciones de creatinina y componente -M tipo IgG. No obstante, no se tradujo en diferencias significativas respecto a la supervivencia, a excepción de los pacientes con mieloma IgA, en los que la supervivencia fue significativamente mayor en los que recibieron VCMP/VBAP<sup>20</sup>.

En cuanto al tratamiento de los pacientes resistentes al esquema terapéutico inicial cabe destacar que se han tratado 65 pacientes con MM resistente al MP con la asociación de vincristina, BCNU, doxorubicina y altas dosis de dexametasona. Entre los 60 pacientes valorables, se han obtenido 22 respuestas favorables (respuestas objetivas + parciales) y 38 fracasos terapéuticos. Se han obtenido un 48,5 % de respuestas favorables en los primariamente resistentes al MP frente a un 24,1 % en los secundariamente resistentes<sup>19</sup>, lo que representa una diferencia significativa entre ambos grupos ( $p=0,045$ ). En términos de supervivencia se ha observado una tendencia en favor de los pacientes que responden que no llega a ser significativa.

El actual protocolo de MM se basa en la quimioterapia alternante VCMP/VBAP a dosis estándar y VCMP/VBAP a dosis altas, al objeto de investigar si el incremento de las dosis de ciclofosfamida y adriamicina es más eficaz que las dosis empleadas habitualmente.

Se han incluido hasta la fecha un total de 294 pacientes. En los pacientes en los que se logre alcanzar una respuesta objetiva después de 12 ciclos, se seguirá con una aleatorización entre abstención terapéutica y tratamiento de mantenimiento con interferón alfa 2b, con 61 pacientes en la actualidad.

Para el mieloma resistente el protocolo actual prevé la aleatorización entre interferón/dexametasona y dexametasona sola, con una inclusión de 32 pacientes en el momento actual.

*Leucemia linfática crónica (LLC)*

Con respecto a la LLC, el grupo cooperativo PETHEMA ha llevado a cabo diversos estudios controlados. En el primero de ellos, los enfermos con LLC en estadios avanzados (C de Binet, III y IV de Rai de origen no inmune) fueron aleatorizados a recibir clorambucilo (CLR) más prednisona (PDN) de forma intermitente, cada 15 días, o ciclos mensuales de ciclofosfamida, vincristina y prednisona (COP)<sup>21</sup>. En este estudio se incluyeron un total de 96 pacientes. Los resultados mostraron que la combinación COP no es más eficaz que la clásica pauta de CLR + PDN intermitente, que los enfermos previamente tratados responden peor al tratamiento que aquellos que no han recibido tratamiento previo, y que los enfermos que responden al tratamiento tienen una supervivencia tanto más prolongada cuanto mejor ha sido la respuesta. Sin embargo, cabe resaltar que la supervivencia global de los enfermos incluidos en este estudio no fue superior a la observada en controles históricos. La falta de superioridad del régimen COP frente al CLR + PDN, puesta de relieve por primera vez en este trabajo, ha sido refrendada ulteriormente por ensayos efectuados por otros grupos<sup>22</sup>.

En un estudio posterior, los enfermos en estadios B y C (Binet), no tratados previamente, fueron aleatorizados a recibir CLR + PDN o combinación de ciclofosfamida, melfalán y prednisona (CMP)<sup>23</sup>. La combinación CLR + PDN produjo un número de respuestas superior (36/48; 75 %) a la pauta CMP (26/48; 54,5 %) ( $p=0,054$ ). Por otra parte, se observaron más respuestas en los estadios B (69 %) que en el C (54 %). Aunque esta diferencia no es significativa, este dato indica la posibilidad, ya señalada por otros grupos, de que cuando menor sea la masa tumoral más fácil será obtener una respuesta satisfactoria al tratamiento y prolongación de la supervivencia, observada en el primer estudio y corroborada en este ensayo.

En el protocolo actual, los enfermos en estadio A eran aleatorizados para recibir CLR + PDN o abstención, con el objetivo de analizar la relación entre tratamiento y progresión de la enfermedad, por una parte, y el impacto del tratamiento diferido e inicial sobre la supervivencia, por otra. Pero hace aproximadamente 2 años que la aleatorización para los estadios A fue concluida, al no demostrarse ninguna diferencia entre los enfermos que eran tratados y a los que correspondía abstención. Con el paso del tiempo la única diferencia que se puede demostrar

es que los que recibieron CLR + PDN tienen menor tendencia a la progresión. Actualmente hay 387 enfermos incluidos.

Los pacientes en estadio B reciben CLR + PDN o CLR solo, con el objeto de determinar la contribución de la PDN, que puede producir una toxicidad nada desdeñable, en el tratamiento. Finalmente, los enfermos en estadio C reciben CHOP (ciclofosfamida, adriamicina a dosis bajas, vincristina, prednisona o CLR + PDN). El objetivo de esta última aleatorización es comprobar si los excelentes resultados comunicados por el grupo francés con el CHOP modificado en el tratamiento de los estudios avanzados pueden reproducirse, comparándolos con la hasta ahora considerada terapéutica de elección en la LLC.

**Discusión**

La base de los estudios cooperativos son los protocolos comunes que proporcionan casuísticas homogéneas aunque procedentes de distintos grupos de trabajo. El factor tiempo, tan importante en el éxito del ensayo clínico, sólo se puede vencer mediante la inclusión de enfermos estudiados y tratados en diversos centros. Las puestas en marcha y realizaciones de PETHEMA (así como la de otros grupos nacionales similares GECOD y GETRO), son argumentos objetivos contra el pretendido individualismo celtibérico. Es notable su continuidad ininterrumpida desde enero de 1974. Las reuniones de trabajo (en general dos por año) se han mostrado decisivas para la cohesión y progreso del grupo. Para la promoción de PETHEMA las reuniones de trabajo se han localizado a lo largo y ancho de la geografía ibérica. En las mismas, ha destacado el carácter dialéctico entre los participantes y el respeto por la opinión de los demás.

La puesta al día y el comentario de los ensayos en marcha son el punto básico de las reuniones así como la discusión y, si procede, la aprobación de nuevos protocolos.

La mayor actividad de PETHEMA se centra en ensayos de fases II y III. La casi total ausencia de industria farmacéutica autóctona nos priva de la realización de ensayos fase I.

Un tema aún no resuelto del todo es el del control de calidad. Colaborando con PETHEMA hemos disrutado de las aportaciones de comités de citología (LAM y LAL) y de patología (LNH) pero es una actividad a incrementar.

El control cooperativo de las hojas de recogida de datos de los distintos hospitales partici-

pantes permite evaluar las aportaciones de cada uno. De esta manera, la secretaría puede contactar anónimamente con los hospitales para completar los datos requeridos. También permite el estudio comparativo de los porcentajes de respuestas al tratamiento según los participantes. Todo ello es fundamental para la homogeneidad del grupo.

El anonimato, ya mencionado, es esencial. Para ello funciona una doble línea informativa, que va desde cada uno de los hospitales a la secretaría y de ésta a los hospitales. En las reuniones de trabajo tan sólo se conoce de cada participante el número de casos incluidos. Las recomendaciones y comentarios particulares se llevan entre la secretaría y los interesados y entre éstos y los responsables de protocolos.

La labor de los responsables de los diferentes protocolos es decisiva. A cada responsable o *chairman* le corresponde un *co-chairman*. Ellos controlan la marcha de los protocolos, dirigen la discusión de los mismos en las reuniones de trabajo y preparan las publicaciones.

Las líneas de investigación sintéticamente recogidas en el apartado de resultados están en concordancia con la investigación clínica oncohematológica mundial actual. Las casuísticas conseguidas en cada protocolo son notables y los períodos de tiempo para la inclusión aceptables<sup>5</sup>.

Los resultados terapéuticos son compatibles con los de la literatura mundial.

Las comunicaciones cooperativas a los Congresos se suceden con regularidad, así como las publicaciones.

Desde el punto de vista económico, la adjudicación de la beca FISS y la de la Fundación «José Carreras» han sido decisivas para la estabilidad de la secretaría, en cuanto a informatización y a personal para la recogida de datos.

### Agradecimiento

El autor desea expresar su agradecimiento por el apoyo recibido a la AEHH; al Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto Nacional de la Salud en general y en particular al Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (FISS) por la inestimable ayuda BECA FISS nº 84/1286-87/1789 y 91/0608, a los anteriores coordinadores de PETHEMA (Doctor A. Raichs —q.e.p.d.— y al profesor D. Espinós); al profesor C. Rozman, Director de la Escuela de Hematología Farreras Valentí; a la Secretaría de PETHEMA (M. Fontanillas, *data manager*, R. Aguilar, secretaria, M. Daniels y T. Estapé,

estadística) y de un modo especial, a todos los participantes en este grupo, auténticos protagonistas del mismo.

### BIBLIOGRAFÍA

1. David HL, Durant JR, Holland JF. Interrelationships: The groups, the NCI and other governmental agencies. En: Clark RL y Holland Howe CD, editores. *Cancer Patient Care*. Chicago, Year Book Medical publishers Inc., 1976; 371-376.
2. EORTC: Organization activities and current research 1988-1989. EORT Data Center and coordinating office; 1.
3. Farber S, Schwachman H, Toch R, Downing V, Kennedy BH, Hyde J. The effect of ACTH in acute leukemia in childhood. En: Mote JR, editor. *Proc. 1st Clinical Act Conference*. Filadelfia, 1950; 328.
4. Carter SK. Clinical trials in cancer chemotherapy. *Cancer* 1977; 40 Supl: 544.
5. Schneiderman MA. How do you know you've done any better. *Cancer* 1975; 35: 64.
6. Ortega JJ, Javier G, Illa J, Artacho MC, Parody R, Giralt M et al. Tratamiento de las leucemias agudas linfoblásticas de alto y bajo riesgo en niños con el protocolo LAL 7/78. Estudio del grupo PETHEMA. *Neoplasia* 1985; 2: 101-107.
7. PETHEMA Cooperative Group: Combination chemotherapy of adult acute non lymphocytic leukemia for remission induction. Roma: 2nd International Symposium on Therapy of Acute Leukemias, 1977; 12.
8. Graña A. ANLL. Comparison of immunotherapy vs chemotherapy as a maintenance therapy. A randomized cooperative trial. Roma: 2nd International Symposium of Therapy of Acute Leukemias, 1977; 12.
9. Peterson BA, Bloomfield CD, Bosl GL, Gibas SG, Malloy M. Intensive group combination chemotherapy for adult acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer* 1980; 46: 663.
10. Weinstein HJ, Mayer HJ, Rosenthal DS, Coral FS, Camitta BM, Gelber RD. Chemotherapy for acute myelogenous leukemia in children and adults. VAPA update. *Blood* 1983; 62: 315.
11. Estapé J, Rodríguez Fernández JM, Santabábara P. Myeloblastic leukemia: A randomized trial [carta]. *Ann Intern Med* 1985; 102: 418-419.
12. Maldonado J, Gardella S, Rodríguez Fernández JM, Parody R. Post-remission therapy in acute myeloblastic leukemia. *Acta Oncológica* 1989; 28: 223-226.
13. Giralt M, Rozman C, Domingo A, Maldonado J, Raichs A, Zubizarreta A et al. Evaluación terapéutica de dos regímenes poliquimioterápicos en 38 linfomas no hodgkinianos. *Sangre* 1977; 22: 846-853.

14. Giralte M, Montserrat E, Maldonado J, Rodríguez Fernández JM, Cirera L, Mayans JR et al. Terapéutica de los linfomas no hodgkinianos clínicamente agresivos en estadios III o IV con CHOP. Estudio del grupo PETHEMA. *Neoplasia* 1986; 3: 119-124.
15. Armitage JO. Treatment of non-hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993; 328: 1.023-1.030.
16. Miller THP, Dana BW, Weick JK et al. Southwest Oncology Group Clinical trials for intermediate and high grade non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Hematol* 1988; 25: 17-22.
17. Goldie JH, Goldman AJ. Quantitative model for multiple levels of drug resistance in clinical tumors. *Cancer Treatment Rep* 1983; 67: 923-932.
18. Bladé J, Feliu E, Rozman C, Estapé J, Milla A, Montserrat E. Cross-resistance to alkylating agents in multiple myeloma. *Cancer* 1983; 52: 786-789.
19. Bladé J, San Miguel J, Sanz-Sanz MA, Alcalá A, Hernández JM, Martínez M et al. Treatment of Melphalan-resistant Multiple Myeloma with vincristine, BCNU, doxorubicin and high-dose dexamethasone (VBAD) [resumen]. *Eur J Cancer* 1993; 29: 57-60.
20. Bladé J, San Miguel J, Alcalá A, Maldonado J, Sanz-Sanz MA, García-Conde J et al. Alternating combination VCMP/VBAP chemotherapy versus melphalan/prednisone in the treatment of Multiple Myeloma: A randomized multicentre study of 487 patients. *J Clin Oncol* 1993. En prensa.
21. Montserrat E, Alcalá A, Parody R, Domingo A, García-Conde J, Bueno J et al and participating members of PETHEMA. Treatment of chronic lymphocytic leukemia in advance stages: a randomized trial comparing chlorambucil plus prednisone. *Cancer* 1985; 56: 2.369-2.375.
22. Montserrat E, Fontanillas M, Estapé J. Treatment of chronic lymphocytic leukemia: a preliminary report of spanish (Pethema) trials. *Leukemia and Lymphoma*. 1992; Supl: 89-91.
23. Montserrat E, Alcalá A, Alonso C, Besalduch J, Moraleda JM, García-Conde J et al and participating members of PETHEMA. A randomized trial comparing chlorambucil plus prednisone vs cyclophosphamide, melphalan and prednisone in the treatment of chronic lymphocytic leukemia stages B and C. *Nouv Rev Frac d'Hematol* 1988; 30: 429-432.

## DISCUSIÓN

J. VICENTE: En primer lugar quisiera felicitarle por los logros de PETHEMA. Mi pregunta se refiere a si disponen de algún sistema para garantizar que los centros participantes incluyen realmente a todos los pacientes que reúnen los criterios de admisión exigidos en el protocolo, ya que de lo contrario pueden introducirse sesgos importantes.

J. ESTAPE: Efectivamente, este es un problema no resuelto ya que siempre hay pacientes que por diversas circunstancias no participan en el ensayo clínico. Lo que hacemos en nuestro grupo es facilitar también la información relativa a estos pacientes no incluidos cuando comunicamos los resultados de nuestros ensayos clínicos.

J. VICENTE: Particularmente a veces no estoy muy de acuerdo con los resultados que obtienen algunos grupos cooperativos americanos. Un ejemplo sería la comparación entre CHOP y PROMACE-cyta BOM en la que se analizan exclusivamente los datos a 5 años, lo que puede inducir a error ya que otros autores han descrito que aunque CHOP logra unos resultados relativamente comparables a 5 años, esto no es así cuando se considera un periodo más largo, por ejemplo de 15 años, puesto que continúa habiendo recidivas.

F. LLUIS: A lo largo de estos 20 años de historia de PETHEMA se han producido numerosos cambios en la legislación sobre ensayos clínicos en nuestro país. ¿Cómo han abordado ustedes estos cambios para cumplir con las reglamentaciones necesarias para la realización de este tipo de ensayos?

J. ESTAPE: El grupo cooperativo ha servido también para que los hematólogos pudiesen ir adaptándose a las exigencias de la Ley. En su momento, en algunos centros, el comité de ensayos clínicos se creó como consecuencia de la necesidad de evaluar un protocolo promovido por PETHEMA. Algo similar puede ocurrir con algunos de los nuevos comités de ética. Nuestro gran reto en la actualidad es el consentimiento informado, en un país donde en muy pocos casos el diagnóstico que se da al paciente contiene la palabra cáncer. Nos encontramos con el gran problema de que el médico español es pesimista hacia la curación del cáncer, y elude la palabra cáncer al hablar con el paciente, en más del 80 % de los casos, al menos en nuestro hospital. Es muy difícil informar adecuadamente del ensayo clínico a un paciente que desconoce su enfermedad. Este es un problema de cultura médico-social. En la actualidad estamos organizando



cursos de formación para médicos jóvenes que participan en estudios PETHEMA para los que contamos con la colaboración de profesionales de la industria farmacéutica y del Ministerio de Sanidad para discutir el entorno legal de los ensayos clínicos.

F. LLUIS: En los ensayos clínicos de PETHEMA, ¿quién actúa generalmente de promotor, un médico del grupo, el propio grupo o la industria farmacéutica?

J. ESTAPÉ: Creo que algo que tiene que caracterizar a un grupo es su independencia. Por tanto, aunque estamos abiertos y mantenemos contactos con empresas farmacéuticas es el grupo el que dirige y controla el ensayo.

M. HERNÁNDEZ-BRONCHUD: Creo que lo que ha mencionado antes de las dificultades adicio-

nales que tenemos en España en el contexto de los estudios clínicos por el hecho de no contar con una industria farmacéutica autóctona lo suficientemente fuerte como para desarrollar citostáticos nuevos, es una verdad indiscutible. Sin embargo, tengo que decir que, por ejemplo, mi experiencia en Inglaterra es que al mismo tiempo que tienen una industria autóctona fuerte, atraen estudios de industrias alemanas o norteamericanas. Es decir, que éste no es el único factor, quizá nos falta tradición en este campo.

J. ESTAPÉ: Evidentemente nos falta tradición. Y existe otra dificultad adicional que afortunadamente parece que se va corrigiendo, y que es la lentitud burocrática administrativa en la autorización de ensayos clínicos.